Münster 1935 No 20 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westfalen
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Über den Einfluß von Arsen- und Quecksilber-Verbindungen auf die Gewebsdehydrasen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von

Erich Brackmann
Medizinalpraktikant aus Bad Lippspringe

1934

R. Friedrich's Universitäts-Buchdruckerei (Inhaber Karl Gleiser) Marburg/Lahn

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westfalen
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Über den Einfluß von Arsen- und Quecksilber-Verbindungen auf die Gewebsdehydrasen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von

Erich Brackmann
Medizinalpraktikant aus Bad Lippspringe

1934

R. Friedrich's Universitäts-Buchdruckerei (Inhaber Karl Gleiser) Marburg/Lahn

Dekan: Prof. Dr. P. Esch.
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. Haarmann.
Correferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westf. Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Als ätiotrope Heilmittel gegen eine Reihe Protozoen-Erkrankungen, besonders der Lues, haben sich Arsen- und Quecksilber-Verbindungen erwiesen. 3-wertige Arsen-Verbindungen zeigen nicht die gleichen pharmakologischen Wirkungen wie 5-wertige. 3-wertiges Arsen ist toxischer als 5-wertiges. Das gilt sowohl für die Salze der arsenigen und der Arsen-Säure wie auch für die organischen Arsen-Abkömmlinge. Die Wirkung von Arsen-Verbindungen auf den Gesamtstoffwechsel hat die entgegengesetzte Wirkung von kleinen und großen Dosen gezeigt. Leifert[1]) konnte die Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben von Arsen auf eine Reihe von biologischen Oxydationsvorgängen im Gewebe nachweisen. Niedere Konzentrationen steigern, große hemmen den Sauerstoff-Verbrauch. Auch für die anaeroben Spaltungsvorgänge der Kohlehydrate konnte Olschar[2]) einen beschleunigten Kohlehydrat-Abbau in starken Verdünnungen nachweisen. In hohen Gaben bewirkt nur 3-wertiges Arsen eine Hemmung der Milchsäure-Bildung. Über den Einfluß der Quecksilber-Verbindungen auf den intermediären Stoffwechsel ist bisher nichts bekannt.

Es war der Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen, eine Reihe von biologisch wichtigen Dehydrierungs-Vorgängen im Gewebe unter Einwirkung von organischen und anorganischen Arsen- und Quecksilber-Verbindungen zu untersuchen.

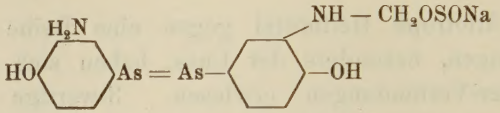
---

1) Inaugural-Dissertation Münster 1933.
2) Ebenda 1933.

Geprüft wurden

1. Na-Arsenit
2. Na-Arseniat
3. Neo-Salvarsan

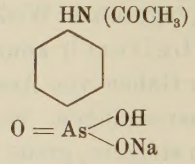
Neosalvarsan ist ein Kondensations-Produkt des Salvarsans mit formaldehydsulfoxylsaurem Natrium $CH_2(OH) \cdot O \cdot SO \cdot Na$ oder chemisch Dioxydiaminoarsenobenzol-monomethan-sulfinsaures Natrium



Wie aus der Formel hervorgeht, liegt das Arsen in 3-wertiger Form vor

4. Arsacetin

Arsacetin ist paraacetylamido-phenylarsinsaures Natrium



5. Sublimat
6. Novasurol

Novasurol ist eine bikomplexe Verbindung von Quecksilber mit chlorphenoxylessigsaurem Natrium und Veronal von der Formel $NaO_3H_5ClC_7Hg\ N_2C_8H_4O_3$.

Um die Wirkungsstärke der einzelnen Mittel mit den anderen vergleichen zu können, wurden äquimolare Lösungen der Substanzen verwendet. Die Konzentrationen der Stoffe in den Versuchen ist in den Tabellen angegeben.

Die Versuche wurden mit der bekannten Thunberg'schen Methylenblau-Methode in der in diesem Institut üblichen Anordnung ausgeführt. Einzelheiten der Versuchstechnik können deshalb übergangen werden.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsserie wurde der Einfluß der Arsen- und Quecksilber-Verbindungen auf die Dehydrierungs-Vorgänge im Gewebe ohne jeden Zusatz von Nährstoffen untersucht. Die Ergebnisse sind aus Tabelle I ersichtlich.

Wie die Versuche zeigen, ist 5-wertiges Arsen sowohl in organischer wie in anorganischer Form ohne jeden oder nur ganz gering angedeuteten Einfluß auf die Dehydrierungs-Vorgänge. 3-wertiges Arsen verhält sich nicht einheitlich. Wir müssen unterscheiden zwischen anorganischem Arsen und organischem Arsen in komplexer Bindung. Das komplex-gebundene ist ohne wesentliche Einwirkung, lediglich in der stärksten Konzentration kommt es zu einer Hemmung. Durch die 3-wertigen anorganischen Arsen-Verbindungen dagegen werden die Ferment-Reaktionen bereits in sehr hohen Verdünnungen stark beschleunigt; mit zunehmender Konzentration kommt es dann zu einer Hemmung, während bei den höchsten Konzentrationen die Hemmung wieder nachläßt. Die Muskulatur von Hund und Meerschweinchen reagiert gegen hohe Giftkonzentrationen verschieden. Beim Hund tritt eine starke Beschleunigung gegenüber dem Kontrollversuch auf, nicht dagegen beim Meerschweinchen,

Das Ergebnis der Versuche mit Sublimat-Zusatz entspricht ganz der Umkehrwirkung von kleinen und großen Dosen. Minimale Gaben von Sublimat ($1 \cdot 10^{-10\,m} - 1 \cdot 10^{-6\,m}$) beschleunigen die Methylenblau-Entfärbung, hohe Gaben hemmen, stärkste heben sie vollkommen auf. Die Wirkung der höchsten Gaben ist durch den allgemeinen Zelltod infolge Eiweiß-Fällung verursacht.

Tabelle Ia
Muskel ohne Zusatz
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit				Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin	
Kontrollvers.	113	130	32	46	46	42	21	26	19	20
$1 \cdot 10^{-10}$ m	102	130	32	40	46	42	21	26	19	20
$1 \cdot 10^{-9}$ m	90	130	32	35	46	42	21	26	19	20
$1 \cdot 10^{-8}$ m	81	105	32	35	46	42	21	26	19	20
$1 \cdot 10^{-7}$ m	81	120	32	35	46	42	21	26	19	20
$1 \cdot 10^{-6}$ m	81	120	28	44	46	42	21	26	19	20
$1 \cdot 10^{-5}$ m	90	120	34	47	46	42	26	31	19	20
$1 \cdot 10^{-4}$ m	113	140	48	58	—	42	26	38	19	20
$1 \cdot 10^{-3}$ m	90	87	52	74	48	44	89	87	19	20
$1 \cdot 10^{-2}$ m	70	48	42	47	57	44			21	23
Versuchstier:	H	H	M	M	M	M	H	H	M	M

H = Hund
M = Meerschweinchen

Tabelle Ib
Muskel ohne Zusatz
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat			Novasurol		
Kontrollversuch	20	17	50	24	35	50
$1 \cdot 10^{-10}$ m	17	15	40	24	35	50
$1 \cdot 10^{-9}$ m	13	13	40	25	35	50
$1 . 10^{-8}$ m	15	14	44	23	37	54
$1 \cdot 10^{-7}$ m	17	15	47	24	38	—
$1 \cdot 10^{-6}$ m	17	16	50	24	38	54
$1 \cdot 10^{-5}$ m	17	17	56	24	38	54
$1 \cdot 10^{-4}$ m	23	26	64	24	38	54
$1 \cdot 10^{-3}$ m						
Versuchstier:	M	M	M	H	H	M

H = Hund
M = Meerschweinchen

In komplex-gebundenen organischen Quecksilber-Verbindungen ist eine Quecksilber-Wirkung nicht nachweisbar. Novasurol ist also ohne nennenswerten Einfluß.

Versuchsserie II.

In der II. Versuchsserie wurde der Einfluß der Arsen- und Quecksilber-Verbindungen auf die Dehydrierung der Milchsäure geprüft. Um die Bedingungen für den Abbau Milchsäure günstiger zu gestalten, wurde Laktat zugegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle IIa und b zusammengestellt.

Der Reaktions-Ablauf unter dem Einfluß der untersuchten Gifte auf den Milchsäure-Abbau ist ein grundsätzlich anderer wie bei Verwendung von frischem Muskel ohne jeden Zusatz, in dem der Einfluß aller im Gewebe enthaltenen Nährstoffe auf die Dehydrierungs-Vorgänge zur Untersuchung kommt.

Eine Beschleunigung des Milchsäure-Abbaus durch die Arsen-Verbindungen ist bei keiner der untersuchten Konzentrationen feststellar, höhere Gaben dagegen von 3-wertigem Arsen in organischer und anorganischer Verbindung verschlechtern die Abbaubedingungen der Milchsäure.

Die Quecksilber-Verbindungen entsprechen in ihrer Wirkung annähernd den in Versuchsserie I erzielten Ergebnissen. Sublimat aktiviert in kleinen Gaben die Milchsäure-Dehydrase, gegen größere Gaben ist sie sehr resistent, denn Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ m setzen ihre Wirksamkeit noch nicht wesentlich herab. Erst zehnfach größere Gaben heben die Wirksamkeit völlig auf infolge allgemeinen Zelltodes.

Die Wirkung des Novasurol gleicht mit Ausnahme der stärkeren Hemmung in der größten Konzentration ganz den Ergebnissen in Versuchsserie I.

Tabelle IIa
Muskel + Laktat
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit	Na-Arseniat	Salvarsan	Arsacetin
Kontrollversuch	28 22	28 38 27	38 33	18 29
$1 \cdot 10^{-10}$ m	28 22	28 38 27	38 33	17 29
$1 \cdot 10^{-9}$ m	28 22	28 38 27	38 —	17 29
$1 \cdot 10^{-8}$ m	28 22	28 38 27	38 33	17 29
$1 \cdot 10^{-7}$ m	28 22	28 38 27	38 33	17 29
$1 \cdot 10^{-6}$ m	28 22	28 38 27	38 33	18 29
$1 \cdot 10^{-5}$ m	30 24	30 38 27	42 40	18 29
$1 \cdot 10^{-4}$ m	37 30	30 38 27	42 40	18 29
$1 \cdot 10^{-3}$ m	39 37	31 40 33	81 84	18 29
$1 \cdot 10^{-2}$ m	35 27	31 40 34		17 31
Versuchstier:	M M	M M M	H H	M M

H = Hund
M = Meerschweinchen

Tabelle IIb
Muskel + Laktat
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat	Novasurol
Kontrollversuch	14 42 41	36 42
$1 \cdot 10^{-10}$ m	12 38 39	38 44
$1 \cdot 10^{-9}$ m	— 36 35	38 42
$1 \cdot 10^{-8}$ m	13 36 35	38 43
$1 \cdot 10^{-7}$ m	13 36 35	38 45
$1 \cdot 10^{-6}$ m	13 36 35	38 45
$1 \cdot 10^{-5}$ m	14 36 37	38 —
$1 \cdot 10^{-4}$ m	16 40 43	38 45
$1 \cdot 10^{-3}$ m		48 56
Versuchstier:	M M M	H H

H = Hund
M = Meerschweinchen

Versuchsserie III.

Der Abbau des Glykogens zu den Endprodukten der Verbrennung setzt erst nach weitgehender Spaltung des Glykogen-Moleküls ein. Die vorbereitenden Reaktionen sind anaerobe Spaltungs-Vorgänge, die bis zu den Triosen führen. Diese werden dann dehydriert bezw. oxydiert. Den Angriffspunkt von Giften haben wir daher einmal bei den anaeroben Spaltungsvorgängen sowie bei den Dehydrierungs- oder Oxydations-Vorgängen dieser Spaltungs-Produkte zu suchen. Setzt die Einwirkung bereits in der anaeroben Phase ein, so werden Triosen in geringerem Umfang gebildet. Die Methylenblau-Entfärbung ist dann verzögert, da das Angebot an dehydrierbarer Substanz verringert ist.

Die Versuche mit Glykogen als Substrat (Tabelle III a und b) zeigen gegenüber den Ergebnissen der Versuchsserien I und II erhebliche Unterschiede. Während Arsacetin in den beiden ersten Versuchsreihen ohne jeden Einfluß bleibt, wird hier der Glykogen-Abbau durch kleine Gaben beschleunigt, zu einer Hemmung kommt es auch bei höheren Konzentrationen nicht. Hier entspricht 5-wertiges organisches Arsen in seiner Wirkung dem 3-wertigen anorganischen Arsen. Arseniat ist jedoch ohne jede Einwirkung im Gegensatz zum 5-wertigen organisch gebundenen Arsen. Im Salvarsan wiederum ist die Wirkung des 3-wertigen anorganischen Arsens vollkommen verdeckt. Es beschleunigt bei keiner der angewandten Konzentrationen den Abbau des Glykogens durch Dehydrierung und wiederum im Gegensatz zum Arsenit hat es lediglich in den höheren Gaben einen hemmenden Einfluß auf die Methylenblau-Entfärbung.

Wie den Lakat-Abbau beschleunigt Sublimat in kleineren Gaben auch den Glykogen-Abbau, das Optimum der Wirkung liegt bei Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-9}$ m. Novasurol verhält sich hier annähernd gleich.

Tabelle IIIa
Muskel + Glykogen
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit		Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin			
Kontrollversuch	72	86	77	81	64	35	60	51	30	35
$1 \cdot 10^{-10}$ m	55	61	77	81	64	35	43	—	30	27
$1 \cdot 10^{-9}$ m	55	61	77	81	64	35	43	46	34	31
$1 \cdot 10^{-8}$ m	55	61	77	81	64	35	43	51	—	31
$1 \cdot 10^{-7}$ m	55	61	77	81	64	35	43	55	34	35
$1 \cdot 10^{-6}$ m	55	76	77	81	64	—	54	55	34	35
$1 \cdot 10^{-5}$ m	55	86	77	81	70	40	54	55	34	35
$1 \cdot 10^{-4}$ m	72	76	77	81	74	43	60	55	34	35
$1 \cdot 10^{-3}$ m	60	61	77	81	97	65	60	55	33	—
$1 \cdot 10^{-2}$ m	27	38	77	81			69	51	30	35
Versuchstier:	K	K	K	K	H	H	H	H	M	M

H = Hund M = Meerschweinchen K = Kaninchen

Tabelle IIIb
Muskel + Glykogen
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat			Novasurol	
Kontrollversuch	45	47	36	32	34
$1 \cdot 10^{-10}$ m	—	48	30	30	28
$1 \cdot 10^{-9}$ m	42	43	29	30	28
$1 \cdot 10^{-8}$ m	45	45	30	30	28
$1 \cdot 10^{-7}$ m	45	47	28	30	28
$1 \cdot 10^{-6}$ m	45	50	36	30	28
$1 \cdot 10^{-5}$ m	45	47	—	30	28
$1 \cdot 10^{-4}$ m	47	48	38	30	29
$1 \cdot 10^{-3}$ m				40	42
$1 \cdot 10^{-2}$ m					
Versuchstier:	M	M	M	H	H

H = Hund M = Meerschweinchen

Versuchsserie IV.

Niere, Herz und Gehirn mit Glukose-Zusatz.

Der Abbau der Glukose verläuft in den verschiedenen Geweben in seinem Mechanismus nicht gleich. Man muß unterscheiden zwischen den Organen, die Glukose mit intermediärer Phosphorsäure-Ester-Bildung verwerten und denen, welche die Glukose ohne Beteiligung von Phosphat abbauen. Zur ersten Gruppe gehören Herz und Skelettmuskel, zur zweiten Gehirn, Retina und Lunge. Die Niere nimmt nach den Versuchen von Bumm und Fehrenbach [1]) ein Mittelstellung ein. Sie soll die Glukose sowohl mit wie auch ohne Beteiligung von Phosphat verwerten können. Wie beim Glykogen-Abbau entstehen auch beim Abbau der Glukose durch Spaltung des Hexose-Moleküls Triosen, bei denen dann erst die Dehydrierung bezw. die Oxydation einsetzt. Die Versuche sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich die Herz- und Nieren-Glykolyse den Arseniten gegenüber abweichend verhält. Die abweichende Giftempfindlichkeit der Herz- und Nieren-Glykolyse spricht dafür, daß der Abbau-Mechanismus der Glukose in diesen beiden Organen verschieden sein muß. Die Glukose-Verwertung im Herzen wird bereits durch die schwächsten Gaben von Arsenit verschlechtert, in der Niere dagegen erheblich verbessert.

Die Hirn-Glykolyse entspricht am ehesten der Nieren-Glykolyse mit der Einschränkung, daß die Förderungswirkung nur soeben angedeutet ist. Mit steigender Konzentration von Arsenit setzt eine zunehmende Verschlechterung der Methylenblau-Entfärbung ein. Der Kurvenverlauf bei Verwendung von Nierengewebe entspricht ganz der Umkehrwirkung von kleinen und großen Dosen.

Die 5-wertigen Arsen-Verbindungen zeigen keine Besonderheiten.

---

1) Bumm und Fehrenbach, Hoppe-Seylers Zeitschrift 193, 238 1930; 195, 101 1931.

Tabelle IV, 1a
Niere mit Glukose-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit		Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin	
Kontrollversuch	51	52	47	46	49	41	26	23
$1 \cdot 10^{-10}$ m	41	42	47	46	49	41	26	23
$1 \cdot 10^{-9}$ m	41	42	47	46	49	41	26	23
$1 \cdot 10^{-8}$ m	41	42	47	46	49	41	26	23
$1 \cdot 10^{-7}$ m	46	42	47	46	49	41	26	23
$1 \cdot 10^{-6}$ m	46	48	47	46	49	41	26	25
$1 \cdot 10^{-5}$ m	—	48	47	46	49	41	26	—
$1 \cdot 10^{-4}$ m	60	63	47	46	49	41	26	23
$1 \cdot 10^{-3}$ m	51	48	52	55	107	84	26	23
$1 \cdot 10^{-2}$ m	100	57	50	50			35	25
Versuchstier:	K	K	K	K	H	H	K	K

K = Kaninchen H = Hund

Tabelle IV, 1b
Niere mit Glukose-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat		Novasurol	
Kontrollversuch	32	31	61	42
$1 \cdot 10^{-10}$ m	32	31	61	42
$1 \cdot 10^{-9}$ m	32	33	61	42
$1 \cdot 10^{-8}$ m	32	31	61	44
$1 \cdot 10^{-7}$ m	32	33	70	44
$1 \cdot 10^{-6}$ m	35	33	70	46
$1 \cdot 10^{-5}$ m	35	34	74	46
$1 \cdot 10^{-4}$ m	40	37	—	46
$1 \cdot 10^{-3}$ m			101	75
$1 \cdot 10^{-2}$ m				
Versuchstier:	K	K	K	H

K = Kaninchen H = Hund

Tabelle IV, 2a
Herz mit Glukose-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit		Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin	
Konzentration	50	52	49	43	48	57	50	49
$1 \cdot 10^{-10}$ m	60	58	32	43	48	49	50	49
$1 \cdot 10^{-9}$ m	60	58	32	43	48	49	50	49
$1 \cdot 10^{-8}$ m	60	58	32	43	48	49	50	49
$1 \cdot 10^{-7}$ m	60	58	37	43	48	57	50	49
$1 \cdot 10^{-6}$ m	60	58	37	43	48	57	50	—
$1 \cdot 10^{-5}$ m	66	58	37	43	48	57	50	49
$1 \cdot 10^{-4}$ m	80	70	37	43	48	62	50	49
$1 \cdot 10^{-3}$ m	89	90	—	43	99	166	50	49
$1 \cdot 10^{-2}$ m	61	58	39	43			55	55
Versuchstier:	K	K	K	H	H	M	K	K

K = Kaninchen M = Meerschweinchen H = Hund

Tabelle IV, 2b
Herz mit Glukose-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat		Novasurol	
Kontrollversuch	45	50	42	37
$1 \cdot 10^{-10}$ m	—	55	52	46
$1 \cdot 10^{-9}$ m	55	55	50	46
$1 \cdot 10^{-8}$ m	55	55	54	46
$1 \cdot 10^{-7}$ m	57	60	50	46
$1 \cdot 10^{-6}$ m	57	64	50	46
$1 \cdot 10^{-5}$ m	67	69	50	46
$1 \cdot 10^{-4}$ m	74	80	50	46
$1 \cdot 10^{-3}$ m			102	114
$1 \cdot 10^{-2}$ m				
Versuchstier:	K	H	H	H

K = Kaninchen H = Hund

Tabelle IV, 3
Gehirn mit Glukose-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit	Salvarsan	Sublimat	Novasurol
Kontrollversuch	32	37	34	27
$1 \cdot 10^{-10}$ m	30	37	39	27
$1 \cdot 10^{-9}$ m	30	37	39	33
$1 \cdot 10^{-8}$ m	30	37	—	35
$1 \cdot 10^{-7}$ m	32	37	39	35
$1 \cdot 10^{-6}$ m	32	39	39	35
$1 \cdot 10^{-5}$ m	32	39	46	42
$1 \cdot 10^{-4}$ m	43	39	67	49
$1 \cdot 10^{-3}$ m	43	88		78
$1 \cdot 10^{-2}$ m	52			
Versuchstier:	K	H	H	H

K = Kaninchen H = Hund

Salvarsan beeinflußt die Glykolyse gleichfalls kaum. Wie den Arseniten gegenüber reagieren die Herzen verschiedener Tiere auch auf Salvarsan nicht gleichmäßig. So beschleunigt das Salvarsan in einem Herz-Versuch die Glykogen-Verwertung, in anderen ist es ohne Einwirkung.

Bei den Quecksilber-Verbindungen läßt sich im Gegensatz zum Abbau der Milchsäure und des Glykogens bei keiner Konzentration eine Beschleunigung der Glykolyse nachweisen. Je nach der Konzentration überwiegt der hemmende Einfluß.

Versuchsserie V.

Ausgewaschener Muskel mit Bernsteinsäure-Zusatz.

Zu den Versuchsreihen V, VI und VII wurde ausgewaschener Skelett-Muskel verwandt.

In einem derart vorbehandelten Gewebe sind die meisten Dehydrasen und auch die Brennstoffe durch das Auswaschen

entfernt. Es kann also nur der Abbau solcher Verbindungen untersucht werden, deren Dehydrasen im Gewebe erhalten geblieben sind.

In den nächsten Versuchen (Tabelle V) wurde die Dehydrierung der Bernsteinsäure verfolgt.

Die Versuche haben das einheitliche Ergebnis gezeitigt, daß die Bernsteinsäure-Dehydrase den zugesetzten Giften gegenüber völlig unbeeinflußt bleibt. Nur beim Arsacetin ist ein äußerst geringfügiger Einfluß feststellbar, indem hier kleine Dosen fördern, große dagegen hemmen.

Hervorzuheben ist aber, daß Salvarsan in einer Lösung von $1 \cdot 10^{-3}$ m sehr stark toxisch auf die Bernsteinsäure-Dehydrase einwirkt, nicht dagegen Arsenit von der gleichen molekularen Lösung. Salvarsan ist also hier das stärkste Ferment-Gift.

Tabelle Va

Ausgewaschener Muskel mit Bernsteinsäure-Zusatz.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit		Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin	
Kontrollversuch	43	29	34	36	25	27	47	40
$1 \cdot 10^{-10}$ m	43	29	34	36	25	27	44	36
$1 \cdot 10^{-9}$ m	43	29	34	36	25	—	44	36
$1 \cdot 10^{-8}$ m	43	29	34	36	25	27	44	36
$1 \cdot 10^{-7}$ m	43	29	34	36	25	27	44	36
$1 \cdot 10^{-6}$ m	43	29	34	36	25	27	44	36
$1 \cdot 10^{-5}$ m	43	29	34	36	25	—	44	36
$1 \cdot 10^{-4}$ m	43	29	34	36	25	27	48	43
$1 \cdot 10^{-3}$ m	49	32	34	36	59	65	48	43
$1 \cdot 10^{-2}$ m	40	29	34	36			48	43
Versuchstier:	K	K	K	K	H	H	K	K

K = Kaninchen H = Hund

Tabelle Vb

Ausgewaschener Muskel mit Bernsteinsäure-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat		Novasurol	
Kontrollversuch	36	38	15	16
$1 \cdot 10^{-10}$ m	36	38	—	16
$1 \cdot 10^{-9}$ m	36	38	15	16
$1 \cdot 10^{-8}$ m	36	38	15	14
$1 \cdot 10^{-7}$ m	36	38	15	16
$1 \cdot 10^{-6}$ m	36	38	15	16
$1 \cdot 10^{-5}$ m	36	38	15	17
$1 \cdot 10^{-4}$ m	38	39	17	20
$1 \cdot 10^{-3}$ m			39	43
$1 \cdot 10^{-2}$ m				
Versuchstier:	K	K	H	H

K = Kaninchen H = Hund

Versuchsserie VI.

Ausgewaschener Muskel mit Hexosediphosphorsäure-Zusatz.

Über die Zwischenstufen, die beim Abbau von Hexosediphosphat auftreten, sind wir hinreichend genau orientiert. Wir wissen durch die bekannten Untersuchungen von Neuberg, daß das Endprodukt der anaeroben Spaltung von Hexosediphosphat das Methylglyoxal ist, welches dann durch Dehydrierung in Brenztraubensäure übergeht.

Wie die Ergebnisse der Versuche (Tabelle VI) zeigen, nimmt das 3-wertige Arsen in anorganischer und organischer Bindung unter den untersuchten Stoffen eine Sonderstellung ein. In schwachen Gaben beschleunigt es den Abbau der Hexosediphosphorsäure, in größeren Gaben hemmt es ihn sehr stark.

Die 5-wertigen Arsen-Verbindungen sind ohne Einfluß. Die Quecksilber-Verbindungen üben eine mäßige Hemmung aus.

Tabelle VIa.

Ausgewaschener Muskel mit Hexosediphosphorsäure-Zusatz. Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit		Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin	
Kontrollversuch	27	23	75	85	42	29	42	27
$1 \cdot 10^{-10}$ m	24	16	75	85	32	27	42	27
$1 \cdot 10^{-9}$ m	24	19	75	85	29	27	42	27
$1 \cdot 10^{-8}$ m	24	19	75	85	32	27	42	27
$1 \cdot 10^{-7}$ m	24	19	75	85	—	27	42	27
$1 \cdot 10^{-6}$ m	24	19	75	85	29	34	—	27
$1 \cdot 10^{-5}$ m	27	22	75	85	29	34	44	27
$1 \cdot 10^{-4}$ m	33	28	75	85	38	34	42	27
$1 \cdot 10^{-3}$ m	45	40	75	85	77	59	47	37
$1 \cdot 10^{-2}$ m	14	16	75	85			47	37
Versuchstier:	K	K	K	K	H	H	K	K

K = Kaninchen H = Hund

Tabelle VIb

Ausgewaschener Muskel mit Hexosediphosphorsäure-Zusatz. Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat			Novasurol	
Kontrollversuch	112	30	26	32	26
$1 \cdot 10^{-10}$ m	112	—	26	42	34
$1 \cdot 10^{-9}$ m	112	36	30	42	34
$1 \cdot 10^{-8}$ m	112	36	33	42	—
$1 \cdot 10^{-7}$ m	112	36	33	42	34
$1 \cdot 10^{-6}$ m	112	36	33	42	34
$1 \cdot 10^{-5}$ m	112	36	38	42	34
$1 \cdot 10^{-4}$ m	125	48	44	42	36
$1 \cdot 10^{-3}$ m				44	39
$1 \cdot 10^{-2}$ m					
Versuchstier:	M	H	H	H	H

M = Meerschweinchen H = Hund

Versuchsserie VII.

Ausgewaschener Muskel mit Glycerinphosphorsäure-Zusatz.

Die Dehydrierung der Glycerinphosphorsäure (Tabelle VII) zeigt beim Vergleich mit dem Abbau der Hexosediphosphorsäure und der Bernsteinsäure im ausgewaschenen Muskel einige Besonderheiten.

Während Arsenit und Salvarsan die Methylenblau-Entfärbung bei Gegenwart von Hexosediphosphat in bestimmten Konzentrationen anregen, sind diese beiden Verbindungen beim Abbau der Bernsteinsäure und der Glycerinphosphorsäure ohne jeden Einfluß.

Sublimat und Novasurol wiederum, die den Abbau von Bernsteinsäure vollkommen unbeeinflußt lassen, hemmen die Dehydrierung der Glycerinphosphorsäure zunehmend mit ansteigender Konzentration.

Tabelle VIIa

Ausgewaschener Muskel mit Glycerinphosphorsäure-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Na-Arsenit		Na-Arseniat		Salvarsan		Arsacetin	
Kontrollversuch	22	24	20	20	33	25	26	30
$1 \cdot 10^{-10}$ m	25	28	20	20	33	25	26	30
$1 \cdot 10^{-9}$ m	25	28	20	20	33	25	26	30
$1 \cdot 10^{-8}$ m	25	28	20	20	—	25	26	30
$1 \cdot 10^{-7}$ m	25	28	20	20	33	25	26	30
$1 \cdot 10^{-6}$ m	25	28	20	20	33	29	26	32
$1 \cdot 10^{-5}$ m	25	28	20	20	33	25	26	32
$1 \cdot 10^{-4}$ m	33	34	20	20	33	29	26	32
$1 \cdot 10^{-3}$ m	30	30	20	20	66	75	26	32
$1 \cdot 10^{-2}$ m	22	21	20	20			28	33
Versuchstier:	K	K	K	K	H	H	K	K

K = Kaninchen

H = Hund

Tabelle VIIb

Ausgewaschener Muskel mit Glycerinphosphorsäure-Zusatz.
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Sublimat			Novasurol	
Kontrollversuch	31	24	25	22	20
$1 \cdot 10^{-10}$ m	31	24	23	25	23
$1 \cdot 10^{-9}$ m	31	27	25	25	23
$1 \cdot 10^{-8}$ m	31	27	27	25	25
$1 \cdot 10^{-7}$ m	—	29	27	25	25
$1 \cdot 10^{-6}$ m	31	—	34	26	25
$1 \cdot 10^{-5}$ m	31	31	34	26	25
$1 \cdot 10^{-4}$ m	34	40	36	26	25
$1 \cdot 10^{-3}$ m				36	34
$1 \cdot 10^{-2}$ m					
Versuchstier:	H	K	K	H	H

K = Kaninchen H = Hund

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von einigen anorganischen und organischen 3- und 5-wertigen Arsen-Verbindungen und anorganischen und organischen Quecksilber-Verbindungen auf eine Reihe von Dehydrierungs-Vorgängen im Gewebe mit der Thunberg'schen Methylenblau-Methode untersucht.

3-wertiges Arsen wirkt auf die Stoffwechsel-Vorgänge ganz anders ein wie 5-wertiges Arsen; ebenso organisch gebundenes Arsen und Quecksilber und anorganische Arsen- und Quecksilber-Verbindungen.

Das wesentliche Ergebnis der Arbeit ist der Nachweis, daß geringe Konzentrationen der Gifte die Stoffwechsel-Vorgänge in umgekehrter Weise beeinflussen wie hohe Gaben. Im allgemeinen wirken 3-wertige Arsen-Verbindungen weit stärker auf die biologischen Oxydations-Vorgänge ein als die 5-wertigen. Arseniat und Arsacetin lassen nur hin und wieder

eine Einwirkung erkennen. Das Arsenit beschleunigt in starken Verdünnungen die Methylenblau-Entfärbung im Skelettmuskel, ferner den Abbau des Glykogens, der Glukose in Hirn- und Nierengewebe, ferner der Hexosediphosphorsäure im Skelettmuskel-Gewebe, das Salvarsan lediglich den Abbau der Hexosediphosphorsäure. In höheren Konzentrationen hemmen Arsenit und Salvarsan einheitlich sämtliche untersuchten fermentativen Vorgänge.

Besonders bemerkenswert ist der Nachweis, daß kleine Dosen von Sublimat eine Reihe von Dehydrierungs-Vorgängen beschleunigen. Das gilt für die Dehydrierungs-Vorgänge im Skelettmuskel, ferner für die Dehydrierung der Milchsäure und den Abbau des Glykogens. Diese Umkehrwirkung von kleinen und großen Dosen ließ sich beim Novasurol lediglich für den Glykogen-Abbau zeigen. In höheren Konzentrationen verschlechtern alle Quecksilber-Verbindungen die Abbaubedingungen der Nährstoffe in der Zelle. Relativ unempfindlich ist der Abbau der Bernsteinsäure.

Übersichtstabelle.

Organ	Zusatz		Na-Arsenit	Na-Arseniat	Salvarsan	Arsacetin	Sublimat	Novasurol
Muskel	Ohne Zusatz	1	+	ø	ø	ø	+	ø
		2	+	ø	ø	ø	+	ø
		3	—	—	—	ø	—	—
Muskel	Milchsäure	1	ø	+	ø	ø	+	ø
		2	—	ø	ø	ø	+	—
		3	—	—	— —	ø	ø	—
Muskel	Glykogen	1	+ +	ø	ø	+	+	+
		2	+	ø	—	ø	ø	+
		3	ø	ø	— —	ø	ø	—
Niere	Glukose	1	+ +	ø	ø	ø	ø	ø
		2	+	ø	ø	ø	ø	—
		3	—	—	— —	ø	—	—
Herz	Glukose	1	—	ø	ø	ø	ø	—
		2	—	ø	ø	ø	—	—
		3	— —	ø	— —	ø	— —	—
Hirn	Glukose	1	+		ø		—	—
		2	ø		ø		—	—
		3	— —		— —		— —	— —
Ausgewaschener Muskel	Bernsteinsäure	1	ø	ø	ø	ø	ø	ø
		2	ø	ø	ø	ø	ø	ø
		3	ø	ø	—	ø	ø	ø
Ausgewaschener Muskel	Hexosediphosphorsäure	1	+	ø	+	ø	ø	—
		2	ø	ø	ø	ø	ø	—
		3	— —	ø	— —	—	—	—
Ausgewaschener Muskel	Glycerinphosphorsäure	1	ø	ø	ø	ø	ø	ø
		2	ø	ø	ø	ø	—	ø
		3	—	ø	— —	ø	— —	ø

Anmerkungen zur Übersichtstabelle.

\+ fördert schwach
\+ + fördert stark
— hemmt schwach
— — hemmt stark
ø unbeeinflußt

1 schwache Konzentration
2 mittlere Konzentration
3 hohe Konzentration

Lebenslauf.

Ich, Erich Brackmann, wurde geboren am 29. 4. 1907 in Bad Lippspringe als Sohn des 1929 verstorbenen Arztes Prof. Dr. med. August Brackmann und seiner Frau Magdalene, geb. Eggersmann.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bad Lippspringe und des Gymnasiums in Paderborn kam ich auf die Kadetten-Anstalt Bensberg, die ich im November 1918 infolge der Revolution verlassen mußte. Darauf besuchte ich das Gymnasium in Detmold, wo ich zu Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte dann Medizin, zunächst 4 Semester in Freiburg im Breisgau und 2 Semester in Greifswald, wo ich die medizinische Vorprüfung ablegte. Danach ging ich für 2 Semester nach Graz, 1 Semester nach Freiburg i. B. und schließlich nach Münster i. W., wo ich im Sommer-Semester 1933 die medizinische Staatsprüfung ablegte.